窦房结自律细胞异位探讨

丁绍祥（无锡市惠山区第二人民医院，江苏无锡 214174）
江苏省老年健康科研面上项目（LKM2023033）

Autonomic cells of sinoatrial node ectopic

Abstract Arrhythmias are common myocardial electrical phenomena to people.Thoug modern medicine of myocardial electricity development rapid, some of them are still unknow. The component cells of any organ are not completely and absolutely differentiated, and the expression of their biological effects is based on the combination of internal and external causes, the former is essence and the latter is inducement. Under some conditions, certain or similar cardiac autonomic cells exist in working cells,which may be more reasonable to explain autonomic arrhythmias.

Key words: sinoatrial node; Autorhythmicity; Ectopic cell; arrhythmia

摘要 心律失常是临床常见的心肌电现象，任何个体均在不同的时段存在或经历不同类型的心律失常。尽管现代医学发展迅速，对心肌电的认识也越来越全面，但对部分心律失常的发生机制，至今仍无令人满意的解释。任何脏器的成分细胞并没有完全绝对的分化，其生物学效应的表达是建立在内因和外因相结合的基础上，前者是本质，后者为条件。特定或类似的心脏自律细胞存在或诱导于工作细胞之中，对解释特定条件下自律性增高的心律失常可能更为合理，本文将对此作一探讨。
关键词：窦房结；自律性；细胞异位；心律失常

主动性异位心律是指异位自律点频率超过窦房结频率而主导的心脏节律。正常成人行 24 小时动态心电图检测，约 60%发生房性期前收缩，室性期前收缩多于房性，而器质性心脏病患者更多[1]。对自律点频率增高的原因，目前仍没有完全合理的解释，外因的诱导固然是重要条件，但内在具有窦房结样自律细胞的存在可能是主动性异位心律失常的关键。既往在动物实验中发现，猪的肺静脉肌袖细胞中存在类似窦房结细胞[2]；大鼠和小鼠左、右心房组织内存在起搏细胞样细胞[3]。原本异位或诱导的起搏样细胞的存在及其在特定的条件下成为心脏节律的主体，这对解释主动性异位心律失常更为容易、简单，也为特定条件下射频消融治疗该类心律失常提供了理论依据。

1. 窦房结自律细胞异位存在的可能性

一般认为，心肌电传导异常和心肌自律性增高是心律失常最常见原因，前者包括心脏特定的解剖结构、异常通路及心肌损伤，后者包括缺血、缺氧、神经内分泌失调和电解质紊乱等。前者易于理解，后者却存在较大的偶然性和不确定性。如果没有心肌细胞差异性存在，损伤机制很难在特定的细胞出现自律性增高，尽管心肌细胞损伤后其兴奋阈值降低，但仍需合适的刺激强度才能除极化。晚钠电流和钙稳态失衡被认为是损伤所致心律失常主要发生机制[4]，但其本质是降低损伤性心肌细胞的兴奋阈值，使损伤的心肌细胞易于兴奋，损伤电流的不稳定存在增加心肌电紊乱风险，而并不具备窦房结自律细胞电流特征。结构正常成人心脏遗传性和获得性室性心律失常多与离子通道有关[5]；触发活动的本质是 3 相位心律失常，兴奋性增高的超常期激动，并非自律性增高[6]；折返激动被认为是期前收缩最常见的发生机制，但这种心律失常可能于心肌电本身发生的概率并不大，也非自律性增高[7]；传导组织细胞虽有自律性，但有严格的保护机制，其兴奋阈值和起搏电流如何会在短期内变化并成为心脏主导节律，只是基于表象的推测。临床上，自律性增高的心律失常过于常见，简单地归咎其病因缺乏医学的严谨性。但是，如果心肌细胞本身存在异位的窦房结自律细胞或类似的功能细胞存在，于特定的条件下实现其生物学效应就易于理解。

异位或迷失于窦房结之外的窦房结自律细胞或类窦房结细胞，在离开特定的环境条件后，其固有生物学效应受限。窦房结自律细胞异位的部位、功能的完整性及内环境的变化决定其生物学效应的表达，故一般异位窦房结自律细胞无法表达其相应的生理功能；另外，细胞实现相应的生物学效应是整体的协同作用，游移于窦房结之外的窦房结细胞数量有限，即使偶尔于特定条件下实现其固有节律的兴奋激动，也很难完全实现其相应生物学效应的持续表达并湮没于数量庞大的心肌工作细胞之中而被沉沦，甚至被同化。但在特定的条件下，如心肌缺血、缺氧，信号源刺激延迟，而异位窦房结自律细胞兴奋阈值降低，兴奋性增高，这就为异位窦房结自律细胞成为偶发激动源或阶段性激动源提供了可能，即特定的细胞于特定的环境实现其特定的生物学效应[8]。极少数异位或诱导的自律细胞在正常条件下并不为心肌工作细胞所完全抑制，使异位起搏点成为主动性节律成为了可能。

2. 窦房结自律细胞异位形成机制

目前尚未见及异位窦房结自律细胞与心律失常的相关学术探讨，也无异位窦房结自律细胞存在的相关概念。但已有心脏外心肌 Cx45 染色呈阳性的证据，表明其潜在的起搏特征[9]。对于窦房结自律细胞异位形成机制，笔者认为，除移行异质性细胞外，异位的窦房结自律细胞包括原发性和继发性可能，前者即心肌在分化过程中混杂少量或微量、迷失或游走、成熟或非成熟、窦房结或类窦房结功能样自律细胞存在，其发生机制类似于子宫内膜异位；后者是在特定的环境条件下，原本的工作细胞被诱导变异成为自律细胞，其机制类似于异型的不典型增生细胞或化生的肿瘤细胞。动物实验中，典型的 Wnt5b 信号将游离的 $Nkx2.5^{+}$中胚层诱导成起搏细胞[10]；转录因子 TBX18 重组升主动脉平滑肌细胞为起搏样细胞[11]；阻断经典 Wnt 通路可促进棕色脂肪干细胞向起搏样细胞的分化[12]，提示特定条件下正常细胞可被诱导成起搏细胞。由于环境条件等因素，正常条件下异位窦房结自律细胞很少能实现其生物学效应，但在心肌异质性增大，正常心肌激动障碍、内环境改变等条件下，为实现其生物学效应提供了可能。特发性心律失常起源于双心室的几个解剖部位，并倾向于流出道结构[13]，提示心脏异质性增大为心律失常的发生提供了可能。

现象的出现必然有其因果关系的存在，是内因和外因共同作用的结果。目前，自律性增高心律失常只强调外因的影响，未涉及相应细胞潜在的内因可能。尽管从目前医学发展水平我们还不能对一些电生理现象获得解剖形态学支持，但微观世界永远存在人类所未知的秘密，一些看似合理的解释可能只是表象，而非本质[14]。如何去理解自律性增高的心律失常相应

的生物学效应，需要我们结合已知的电生理知识进行合理的推测。其中，实验性治疗是获取事件真相的重要手段和方法。医学没有必然，也没有绝对，未知的机制和缺乏严谨的逻辑思维需要逐步探索和完善。触发活动的本质是 3 相位心律失常[15]；“R on T”现象的本质是“T to R”[16]。更多方位的思考使我们更为全面地接近事物的真相，窦房结自律细胞异位不仅从内因的角度合理地解释了自律性增高的心律失常，更为我们治疗该类心律失常提供了理论依据。

3. 窦房结自律细胞异位与临床

窦房结自律细胞异位可很好地解释自律性增高心律失常发生机制，为心律失常的发生机制提供了有益的补充，也是对心律失常发生机制的一种全新的认识。换言之，自律性增高细胞很可能为异位窦房结自律细胞或类窦房结自律细胞。在窦房结自律细胞主导功能减弱或特定条件下，为该类细胞实现其生理功能提供了可能。异位窦房结细胞能否发挥其生物学效应，关键在于合适的内环境和原位窦房结细胞的影响。尽管异位窦房结自律细胞有着自身和邻近细胞激动的优势，但其量少，内环境的改变及缺乏协同作用的弊端也显而易见。

临床上，自律性增高心律失常并不少见，特别是无器质性心脏病非折返性心律失常[17]。由于不同条件下异位的窦房结自律细胞存在激动数量、部位及内环境的影响，则为自律性增高心律失常的单形、多形，偶发、频发，持续或紊乱等形式提供了可能[18]。自律性增高于非器质性患者中往往无明确的临床症状，室性早搏最为常见[19]。特发性室性早搏多见于年轻患者，最常表现为室性早搏，通常无结构性心脏病发生，一般起源于特定的解剖结构，多为心内膜，少数是心外膜，并根据其解剖背景表现出特征性的心电图[20]。对于该类型患者而言，窦房结自律细胞异位则很好地解释其心律失常的发生机制；室性并行心律异位自主起搏点有其固有频率，这种自律细胞的存在为持续反复的心室肌额外激动提供了激动源，异位的自律细胞成为临床治疗的靶点[21]；频发室性早搏于非器质性患者临床并非少见，该类患者一般临床症状并不明显，偶有心悸、心慌，除少数有特定的原因外，多数患者并不能用现有的机制进行解释[21]。窦房结自律细胞异位既能很好地解释，也为该类心律失常治疗提供了合理的理论依据；偶发室性早搏于大多数人群可见，其兴奋性增高虽有其一定的偶然性，但特定的细胞兴奋不除外潜在自律性增高的心肌细胞的存在[23]。

异位的窦房节自律细胞受限于内环境及相邻细胞的相互作用，抑制其相应生理功能效应，一般不会出现心律失常。但于心脏异质性增大，器质性心脏疾病患者而言，心脏结构的改变最终累及心肌电生理，加之心脏功能的减退，恶化其自身循环代谢[24]。心肌的缺血、缺氧及电解质紊乱进一步增大心脏异质性，提高异位自律细胞兴奋阈值，细胞间协同作用减弱，除复极非同步风险增加，使原本异位的窦房结自律细胞实现其生理功能的概率增大，心肌电紊乱为各种心律失常的发生提供了可能[25]。恶性心律失常于器质性心脏病多见，心肌细胞自律性增高及 3 相位心律失常为持续紊乱的心肌电提供了可能。

心律失常干扰了心脏节律，不利于心肌供血及心功能的稳定，频发的室性早搏可引起心肌病变[26]。目前对心律失常治疗中，射频消融治疗的范围已不断扩大并广为临床推荐[27]。对心肌细胞而言，射频消融是一种损伤性治疗，如果其发病机制中仅考虑缺血、缺氧等外部因素，则损伤性治疗本身是加重病情进展，对自律性增高的心律失常治疗缺乏合理的理论依据。而现实中，于年轻患者而言，很难用缺血或其他应激机制对自律性心律失常进行解释，且射频消融治疗效果明显[28]，说明可能存在异位窦房结自律细胞或类似窦房结自律细胞的可能，隔离或破坏该类细胞可达到根治的目的。因而，心肌组织中一定数量的窦房结或类窦房结功能的自律细胞存在，很容易解释异位起源细胞兴奋性增高致心律失常。研究发现，即便如假腱索，部分也存在自律性增高的细胞[29]，如此，则为射频消融提供了合理的治疗依据。

4. 小结

任何现象的发生是由内因和外因的共同作用，心律失常也不例外，其内因是心肌异质性差异的存在，外因为神经内分泌失调和内环境紊乱使差异的生物学效应进一步扩大[30]。窦房结自律细胞异位无疑增大心肌异质性，为自律性增高心律失常的发生提供了可能。尽管心肌代偿储备功能足够强大，微环境中发生心律失常的概率太小，但足够的微环境基数于特定条件下成就了心律失常[31]。目前折返理念已普及，射频消融治疗效果明显，但从组织解剖形态上无法分辨旁路细胞，即该类细胞在形态学特征上与正常心肌工作细胞可能无法区分，但生理功能却并不一样[32]。因此，即便无法观测到相应细胞的存在，合理的预测对推动相关领域的发展有着重要的现实意义。窦房结自律细胞异位虽只是笔者的一种假设，但能较好地解释自律性增高心律失常的内在发生机制，值得临床进一步探讨。

参考文献

[1] Klewer J, Springer J, Morshedzadeh J. Premature Ventricular Contractions (PVCs): A Narrative Review[J].Am J Med, 2022,135(11):1300-1305.

[2] 赵擎,王玉堂,单兆亮,等.猪肺静脉肌袖组织的超微结构研究[J].中华心血管病杂志,2006,34(1):65-67.

[3] 郭志坤,殷国田,文小军.鼠心房起搏样细胞的光镜和电镜观察[J].解剖学报,2004,35(5):558-560.

[4] Kistamás K,Hézső T,Horváth B,et al.Late sodium current and calcium homeostasis in arrhythmogenesis[J]. Channels(Austin),2021,15(1):1-19.

[5] Ortmans S,Daval C,Aguilar M,et al. Tadros R. Pharmacotherapy in inherited and acquired ventricular arrhythmia in structurally normal adult hearts[J].Expert Opin Pharmacother,2019,20(17):2101-2114.

[6] 丁绍祥.心肌动作电位时程 3 相与恶性心律失常关系探讨[J].医学争鸣,2018,9(5):30-33.

[7] 丁绍祥,王智杰.2 相折返真的是折返吗？[J].医学争鸣,2017,8(3):36-39.

[8] Ye W, Wang J, Song Y, et al. A common Shox2-Nkx2-5 antagonistic mechanism primes the pacemaker cell fate in the pulmonary vein myocardium and sinoatrial node[J].Development,2015,142(14):2521-2532.

[9] Kugler S,Nagy N,Rácz G,et al.Presence of cardiomyocytes exhibiting Purkinje-type morphology and prominent connexin45 immunoreactivity in the myocardial sleeves of cardiac veins[J].Heart Rhythm,2018, 15(2):258-264.

[10] Ren J,Han P,Ma X,et al.Canonical Wnt5b Signaling Directs Outlying Nkx2.5+ Mesoderm into Pacemaker Cardiomyocytes[J]. Dev Cell,2019, 50(6):729-743.

[11] Wang F,Zhao H,Yin L,et al. Transcription Factor TBX18 Reprograms Vascular Smooth Muscle Cells of Ascending Aorta to Pacemaker-Like Cells[J].DNA Cell Biol,2019,38(12):1470-1479.

[12] Yin L,Liu MX,Wang FY,et al.Transcription Factor prrx1 Promotes Brown Adipose-Derived Stem Cells Differentiation to Sinus Node-Like Cells[J]. DNA Cell Biol,2019,38(11):1313-1322.

[13] Tzeis S, Asvestas D, Yen Ho S, et al. Electrocardiographic landmarks of idiopathic ventricular arrhythmia origins[J].Heart,2019,105(14):1109-1116.

[14] 丁绍祥.是“R-on-T”抑或“T-to-R”?[J]. 医学争鸣,2018,9(4):23-26.
[15] 丁绍祥.对心律失常中“触发活动”的再认识[J].医学与哲学,2018,39(12):60-63.
[16] 丁绍祥,王智杰,王青,等.“R on T”现象的发生机制[J].中华心血管病杂志,2017,45(8):730-732.
[17] Hoogendijk MG, Géczy T, Yap SC, et al. Pathophysiological Mechanisms of Premature Ventricular Complexes[J]. Front Physio, 2020,11:406.
[18] Muser D, Santangeli P. Epicardial Ablation of Idiopathic Ventricular Tachycardia[J]. Card Electrophysiol Clin, 2020,12(3):295-312.
[19] Sohinki DA, Mathew ST. Ventricular Arrhythmias in the Patient with a Structurally Normal Heart[J]. J Innov Card Rhythm Manag, 2018,9(10):3338-3353
[20] Yamada T. Twelve-lead electrocardiographic localization of idiopathic premature ventricular contraction origins[J]. J Cardiovasc Electrophysiol,2019 , 30(11):2603-2617.
[21] Kawajiri K, Kitamura T, Hojo R, et al. Novel mapping algorithm during catheter ablation for ventricular parasystole originating from left anterior fascicle[J]. J Arrhythm,2020,36(4):777-779.
[22] Lee A, Walters TE, Gerstenfeld EP, et al. Frequent Ventricular Ectopy: Implications and Outcomes[J]. Heart Lung Circ, 2019,28(1):178-190.
[23] Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes[J]. Circulation, 2020 ,141(17):1404-1418.
[24] Rao LY, Mao Y, Huang K, et al. Relationship between Atrial Tissue Remodeling and ECG Features in Atrial Fibrillation[J]. Curr Med Sci,2019,39(4):541-545.
[25] Dresen WF, Ferguson JD. Ventricular Arrhythmias. Cardiol Clin[J].2018,36(1):129-139.
[26] Latchamsetty R,Bogun F.Premature Ventricular Complex-Induced Cardiomyopathy[J]. JACC Clin Electrophysiol,2019,5(5):537-550.
[27] Kobayashi Y. Idiopathic Ventricular Premature Contraction and Ventricular Tachycardia: Distribution of the Origin, Diagnostic Algorithm, and Catheter Ablation[J].J Nippon Med Sch,2018;85(2):87-94.
[28] Kose S, Vurgun VK, Gokoglan Y, et al. Clinical, electrocardiographic and electrophysiological characteristics, and catheter ablation results of left upper septal premature ventricular complexes[J]. J Cardiovasc Electrophysiol,2020 ,31(12):3251-3261..
[29] Yang YB, Li XF, Guo TT, et al. Catheter ablation of premature ventricular complexes associated with false tendons: A case report [J]. World J Clin Cases,2020,8(2):325-330.
[30] 丁绍祥.尖端扭转型室性心动过速与临床[J].临床荟萃,2019,34(3):280-283.
[31] Hsu JJ, Nsair A, Aboulhosn JA, et al. Monomorphic Ventricular Arrhythmias in Athletes[J]. Arrhythm Electrophysiol Rev,2019,8(2):83-89.
[32] Enriquez A, Frankel DS, Baranchuk A. Pathophysiology of ventricular tachyarrhythmias : From automaticity to reentry [J]. Herzschrittmacherther Elektrophysiol,2017,28(2):149-156.